

BS

POWERED BY Dialog

**Anti-ageing compsns for skin treatment - contg deep and shallow penetrating liposome dispersions****Patent Assignee:** L'OREAL SA**Inventors:** GAGNEBIEN-CABANNE F; GIRERD F; RIBIER A; SIMONNET J; CABANNE F;  
GAGNABIEN-CABANNE F**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
EP 661037	A1	19950705	EP 94402919	A	19941216	199532	B
FR 2714599	A1	19950707	FR 9315867	A	19931230	199532	
CA 2138876	A	19950701	CA 2138876	A	19941222	199539	
BR 9405486	A	19950919	BR 945486	A	19941229	199547	
JP 7309740	A	19951128	JP 94326413	A	19941227	199605	
EP 661037	B1	19960724	EP 94402919	A	19941216	199634	
DE 69400337	E	19960829	DE 600337	A	19941216	199640	
			EP 94402919	A	19941216		
ES 2092386	T3	19961116	EP 94402919	A	19941216	199702	
JP 2595480	B2	19970402	JP 94326413	A	19941227	199718	
US 5629015	A	19970513	US 94366740	A	19941230	199725	
HU 71727	T	19960129	HU 943817	A	19941229	199738	
RU 2125442	C1	19990127	RU 9445136	A	19941229	200021	

**Priority Applications (Number Kind Date):** FR 9315867 A ( 19931230)**Cited Patents:** 02 journal ref.; EP 559502 ; FR 2408387; WO 9315708**Patent Details**

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
EP 661037	A1	F	13	A61K-007/00	
Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE					
FR 2714599	A1		20	A61K-007/48	
CA 2138876	A	F		A61K-007/40	
JP 7309740	A		10	A61K-007/48	
EP 661037	B1	F	17	A61K-007/00	
Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE					
DE 69400337	E			A61K-007/00	Based on patent EP 661037
ES 2092386	T3			A61K-007/00	Based on patent EP 661037

JP 2595480	B2		10	A61K-007/48	Previous Publ. patent JP 7309740
US 5629015	A		8	A61K-009/127	
RU 2125442	C1			A61K-007/48	
BR 9405486	A			A61K-007/48	
HU 71727	T			A61K-007/48	

**Abstract:**

EP 661037 A

Compsns. intended to combat ageing (of the skin) comprise: (a) a liposome dispersion capable of penetrating into the deep layers of the skin and contg. at least one active ingredient selected from moisturisers, free-radical scavengers, keratolytic agents, proteins or peptides, elastase and collagenase inhibitors, enzymes and fatty acid derivs.; and (b) a liposome dispersion capable of penetrating into the surface layers of the skin and contg. at least one active ingredient selected from keratolytic agents, 'tenseurs' (e.g. protein hydrolysates), moisturisers, surface-restructuring agents and free-radical scavengers.

USE - The compsns. are intended to combat signs of ageing, e.g. wrinkles, and to protect the skin from light-induced damage.

Dwg.0/0

EP 661037 B

Composition for combatting ageing, which acts simultaneously on the surface layers and deep layers of the skin, characterised in that it comprises a first dispersion of lipid vesicles which are capable of penetrating into the deep layers of the skin and which contain at least one active agent chosen from moisturising agents, anti-free-radical agents, keratolytic agents, protides, anti-elastase agents and anti-collagenase agents, enzymes, and fatty acid derivatives, for treating these deep layers, and a second dispersion of lipid vesicles which are capable of penetrating into the surface layers of the skin and which contain at least one active agent chosen from keratolytic agents, tensioning agents, moisturising agents, surface-restructuring agents and anti-free-radical agents, for treating these surface layers.

Dwg.0/0

US 5629015 A

A composition for combating ageing of the skin, which acts simultaneously layers of the stratum corneum and deep layers of the skin comprises a dispersion mixture of:

- (a) a first dispersion of lipid vesicles which are capable of penetrating into deep layers of the skin and which contain at least one skin antiageing agent having activity in these layers;
- (b) a second dispersion of lipid vesicles which are capable of penetrating into layers of the stratum corneum which contain at least one skin antiageing agent having activity in these layers, and
- (c) the vesicles of the first dispersion ensure a distribution of N-(1-oxyl-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidyl)-N-dimethyl-N-hydroxy-ethylammonium iodide (ASL) in the stratum corneum greater than 1 multiply

$10^{-7}$  cm<sup>2</sup>/s and in the vesicles of the second dispersion ensure a distribution of ASL in the stratum corneum less than 1 multiply  $10^{-7}$  cm<sup>2</sup>/s.

Dwg.0/0

Derwent World Patents Index

© 2002 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 10339778

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2595480号

(45) 発行日 平成9年(1997)4月2日

(24) 登録日 平成9年(1997)1月9日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/48 7/00			A 6 1 K 7/48 7/00	C D E J
請求項の数17(全 10 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平6-326413	(73) 特許権者	391023932 ロレアル LOREAL フランス国パリ, リュ ロワイヤル 14
(22) 出願日	平成6年(1994)12月27日	(72) 発明者	アラン・リビエ フランス・75001・パリ・リュ・ジャン -ジャック・ルソー・5
(65) 公開番号	特開平7-309740	(72) 発明者	ジャン・ティエリ・シモネ フランス・75011・パリ・リュ・レオ ン・フロット・24
(43) 公開日	平成7年(1995)11月28日	(72) 発明者	フローランス・ジレール フランス・75020・パリ・リュ・ドゥ・ メニルモンタン・61
(31) 優先権主張番号	9 3 1 5 8 6 7	(74) 代理人	弁理士 志賀 正武 (外2名)
(32) 優先日	1993年12月30日	審査官	富士 美香
(33) 優先権主張国	フランス (F R)	最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 皮膚の表層と深層とに同時に作用する対老化組成物およびその用途並びに老化処置の方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 皮膚の表面層と深層とに同時に作用する、対老化のための組成物であり、皮膚の深層内に浸透することができ、かつ深層を処置するための、保湿剤、抗フリーラジカル薬、角質溶解薬、プロチド、抗エラスターゼ薬と抗コラゲナーゼ薬、酵素および脂肪酸誘導体から選択された少なくとも1つの活性薬を含む脂質小胞の第1の分散物と、皮膚の表面層内に浸透することができ、かつ表面層を処置するための、角質溶解薬、緊張薬、保湿剤、表面再構築薬及び抗フリーラジカル薬から選択された少なくとも1つの活性薬を含む脂質小胞の第2の分散物とを備えることを特徴とする組成物。

【請求項2】 第1の分散物の小胞は  $1 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^3 \text{ s}^{-1}$  を越える角質層中のASL [N-(1-オキシル-2, 2, 6, 6-テトラメチル-4-ピペリジル) -

N, N-ジメチル-N-ヒドロキシエチルアンモニウムヨウ化物] の拡散を可能にし、かつ第2の分散物の小胞は  $1 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^3 \text{ s}^{-1}$  未満の角質層中のASLの拡散を可能にするものであることを特徴とする請求項1の組成物。

【請求項3】 第1の分散物の小胞が室温で流動状態であり、かつ第2の分散物の小胞が室温でゲル状態であることを特徴とする請求項1または2の組成物。

【請求項4】 第1の分散物の小胞が少なくとも24時間のグルコースのカプセル内包性を備え、かつ第2の分散物の小胞が24時間以内のグルコースのカプセル内包性を備えることを特徴とする請求項1から3のいずれかの組成物。

【請求項5】 第1の分散物の小胞が少なくとも1つの線状かつ飽和した16から30の炭素原子を有する脂肪

鎖よりなる脂質で形成されたことを特徴とする請求項1から4のいずれかの組成物。

【請求項6】 第1の分散物の小胞が、天然の水素添加されたリン脂質、飽和した合成リン脂質、少なくとも1つの線状脂肪鎖を含んだポリオールアルキルエーテル、少なくとも1つの脂肪鎖を含んだポリオールアルキルエステルとそれらの混合物、から選択された少なくとも1つの脂質で形成されたことを特徴とする請求項1から5のいずれかの組成物。

【請求項7】 第1の分散物の小胞が、トリグリセリルセチルエーテル/コレステロール/カゼインリポアミノ酸；トリグリセリルモノ-、ジ-およびトリセチルエーテル混合物/コレステロール/リン酸ジセチル；トリグリセリルセチルエーテル/コレステロール/リン酸ジセチル；ソルビタンパルミテート/コレステロール/アシルグルタミン酸ナトリウム；PEG8ステアレート/コレステロール/アシルグルタミン酸ナトリウム；ジグリセリルジステアレート/コレステロール/アシルグルタミン酸ナトリウム；ショ糖モノ-およびジステアレート/コレステロール/アシルグルタミン酸ナトリウム；PEG8ステアレート/コレステロール/フィタントリオール/アシルグルタミン酸ナトリウム；エチレンオキシド20モルを含むポリオキシエチレン化メチルグルコースジステアレート/コレステロール/アシルグルタミン酸ナトリウム；水素添加レシチン/ポリオキシエチレン化フィトステロール；テトラグリセリルトリステアレート/コレステロール/アシルグルタミン酸ナトリウム；から選択された少なくとも1つの脂質で形成されたことを特徴とする請求項1から6のいずれかの組成物。

【請求項8】 第2の分散物の小胞が、16から30の炭素原子を有する不飽和脂肪鎖を含んだ天然イオン性リン脂質、16炭素原子より少ない長さの少なくとも1つの脂肪鎖を含んだ、分子当たり1またはそれ以上の脂肪鎖からなるポリオールアルキルエーテルまたはポリオールアルキルエステル、およびそれらの混合物から選択された脂質で形成されたことを特徴とする請求項1から7のいずれかの組成物。

【請求項9】 第2の分散物の小胞が、ヒマワリレシチン；大豆レシチン/エタノール/水；大豆レシチン/コレステロール/プロピレングリコール；ラウリルポリグリセリル-6-セチアリルグリコールエーテル/リン酸ジミリスチル；から選択された少なくとも1つの脂肪で形成されたことを特徴とする請求項1から8のいずれかの組成物。

【請求項10】 第1の分散物の活性薬と第2の分散物の活性薬が、同じ機能および/または同種の効果を備えたことを特徴とする請求項1から9のいずれかの組成物。

【請求項11】 第1と第2の分散物の活性薬が同一であることを特徴とする請求項1から10のいずれかの組

成物。

【請求項12】 第1の分散物中に含まれる活性薬が、グリセリン、リン酸誘導体、エチレンジアミン四酢酸とその塩類、アルファヒドロキシ酸とその塩類、サリチル酸誘導体、ペプチド誘導体、蛋白加水分解物、ポリ不飽和リン脂質、5-n-オクタノイルサリチル酸、トコフェロールとその誘導体、レチノールとその誘導体、スーパーオキシドジスムターゼ、グアノシン、ラクトベルオキシダーゼとラクトフェリンから選択されたことを特徴とする請求項1から11のいずれかの組成物。

【請求項13】 第2の分散物中に含まれる活性薬が、サリチル酸とその誘導体、5-n-オクタノイルサリチル酸、アルファヒドロキシ酸、蛋白加水分解物、コラーゲン誘導体、グリセリン、トコフェロールとその誘導体、スーパーオキシドジスムターゼ、エトキシキン、グアノシンおよびラクトベルオキシダーゼから選択されたことを特徴とする請求項1から12の組成物。

【請求項14】 水性相中に分散された油相を更に含むことを特徴とする請求項1から13のいずれかの組成物。

【請求項15】 水溶性または脂溶性のアジュバントを更に含むことを特徴とする請求項1から14のいずれかの組成物。

【請求項16】 請求項1から15のいずれか1項に記載の組成物を含有してなる、老化の処置用軟膏。

【請求項17】 請求項1から15のいずれかの組成物を皮膚に適用することよりなる美容方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明の主題は、頭皮を含む皮膚の欠陥または病訴の美容または皮膚科学的な処置のための組成物である。より詳細には、脂肪小胞の少なくとも2つの異なるカテゴリーを経て伝達される少なくとも1つの活性薬剤を備えた、対老化のための組成物に関する。本発明はまた、皮膚の対老化のための該組成物の使用と、皮膚の老化に対する処置のための方法とに関する。

【0002】

【従来の技術】脂質小球体(lipid spherules)または小胞(vesicles)(リボソームとしても知られている)中にカプセル内包された(encapsulated)、皮膚の処置のために好適な1またはそれ以上の活性薬を有する皮膚の処置をするための美容または皮膚科学的な組成物の実例が知られている。

【0003】脂質小球体または小胞は、1またはそれ以上の同心円ラメラよりなる膜の形成された粒子を示すものと理解され、これらの同心円ラメラは水性の相にカプセル内包された両親媒性の1またはそれ以上の二分子の層を含んでいる。その水性の相は、水溶性の活性物質を含んで良く、また両親媒性脂質の2分子層は親油性の活

性物質を含んで良い。これらの小球体は、一般的に10 nmから5000 nmの間の平均粒径を有する。

【0004】このことに関する多くの公開された文献の中で、少なくとも1つの活性物質をカプセル内包するイオンまたは非イオン性脂質小球体の水性分散物に基づく組成物が開示されたフランス追加特許第2,408,387号を挙げることができる。より正確には、この文献に開示された組成物は、混合された系を得ることの目的のために、すなわち、活性物質の第1のカテゴリーを含んだ小球体の第1の分散物(dispersions)が、活性物質の別なカテゴリーを含んだ小球体の第2の分散物に結合されており、処置の時に同時に作用する物質の2つのカテゴリーに機能するように、また連続的かつ分離的に作用するように調製された物質のこれら2つのカテゴリーが誘導されないならば、相乗効果を得ることができる、異なる活性物質を含む少なくとも2つの分散物を含んでいる。

【0005】

【課題を解決するための手段】本出願人は、2つの異なる活性薬を同時に作用させ、かつさらにこれらの活性薬を皮膚の異なる領域、すなわち、皮膚の表面において、皮膚の深層中に作用させ、それによってこれら組成物と、補足的にまたは使用される抗老化活性薬の相乗効果との有効性を非常に顕著に増加させることから、老化防止のための美容および/または皮膚科学的な組成物をここに開発した。

【0006】出願人はまた、皮膚の表面と深層において同時に作用する同じ活性薬により、苦痛をともなう疾患をより完全にかつそれによってより有効な処置をするような、対老化のための美容または皮膚科学的組成物を開発している。

【0007】本発明にかかる組成物は、老化の出現に対し等しく良好に戦うこと、しわのような老化斑と戦うこと、および照射光に対して皮膚を保護することに関する。

【0008】老化の過程の間、皮膚に現われるこの老化の極めて特徴的な各種の徴候は、皮膚の構造と機能の加減に特に影響される。この老化は自然な生理学的なものであるが、光誘発的、すなわちそれは皮膚に光が曝されることおよび、その結果として皮膚の成分に光が作用して酸素が添加されたフリーラジカルが形成されることにもよる。

【0009】皮膚の老化の主な臨床的な徴候は、殊に次のようである。年齢が増加することによって現われる深いしわ。特に、皮膚の"きめ(grain)"の分裂、すなわち、微小レリーフ(microrelief)が均一でなくなり、かつ自然に異方性化されることが観察される。

【0010】さらにまた、その皮膚の色調は一般に変化し、微小循環の本質的な分裂により示される、青白化と黄色化が見られる(毛細血管中のヘモグロビン欠乏)。

皮膚の表面に現われる多数の斑点はメラニン生成の故障による。刺激の拡散と、時折末梢血管拡張が一定の部位に起こる。

【0011】老化の別な臨床的徴候は、乾燥化と、より重要な落屑によるものである皮膚の粗化出現であり、光線の回折によってこれらの鱗屑も、色調の灰白化の出現に対していくらかの原因となる。

【0012】最後に、しわにより観察される皮膚の堅固さの欠如と皮膚の緊張性は、真皮と表皮の萎縮と、皮膚表皮構造の外部の平坦化によって少なくとも部分的に解釈される。

【0013】皮膚の老化の臨床的な徴候は、皮膚中に含まれる主要な生物学的メカニズムの機能不全から本質的に起因していることが観察される。

【0014】このように、本発明にかかる組成物は、フリーラジカル形成を抑制することによって、既に存在するしわを処置すること、皮膚の老化を防止することおよびそれを保護することができる。

【0015】周知のように、皮膚は、表面層(surface layers)、角質層(stratum corneum)、及び深層(deep layers)、生存する表皮(epidermis)及び真皮(dermis)よりなる。現在、表面層の中に活性な薬を、かつ同時に深層内に同じ或いは別な活性薬を特異的に搬送することは、従来技術から知ることができない。

【0016】本発明にかかる組成物は、皮膚の表面層と深層とに同時に作用する対老化のためのものであり、皮膚の深層内に浸透することが可能であって、保湿剤、抗フリーラジカル薬、角質溶解薬、タンパク質、酵素、抗エラスターゼ薬及び抗コラゲナーゼ薬のうちから選択される少なくとも1種の活性薬と、これらの深層を処置するための脂質酸誘導体とを含む脂質小胞(lipid vesicles)の第1の分散物と、皮膚の表面層内に浸透することが可能であり、角質溶解薬、緊張薬(tensioning agent)、保湿剤、表面再構築薬(surface-restructuring agents)及び抗フリーラジカル薬のうちから選択される少なくとも1つの活性薬を含み、これら表面層を処置するための脂質小胞の第2の分散物を備えることを特徴とする。

【0017】特有な実施態様では、小胞の第1の分散物と上記第2の分散物に含まれる上記活性薬は同一である。

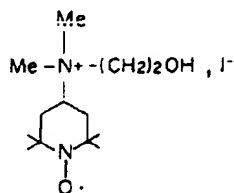
【0018】本出願人は、小胞の深部下降作用(deep-down action)として知られる、皮膚の深層に対して活性薬を運搬でき、および表面で小胞として知られる、皮膚の表面層に対して活性薬を運搬することのそれらが可能な脂質小胞を迅速に選択することは、当業者によりなされている小胞の分類化の手段を使用している。

【0019】この分類は、小胞の内部に取り入れられたプローブの拡散係数Dに基づいてなされる。このプローブはASL [N-(1-オキシル-2, 2, 6, 6-テ

トラメチル-4-ヒペリジル) N, N-ジメチル-N-ヒドロキシエチルアンモニウム ヨウ化物】(次式)である。

【0020】

【化1】



【0021】角質層内のブローブの拡散係数  $D$  が  $> 1.10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$  である小胞は、皮膚の深層内に浸透することが可能な小胞である。

【0022】角質層内のブローブの拡散係数  $D$  が  $< 1.10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$  である小胞は、皮膚の表面層内に活性薬を運搬することが可能な小胞である。

【0023】第1のカテゴリー、いわゆる小胞の深部下降作用の小胞は、一般に室温（ほぼ  $20^\circ\text{C}$ ）での流動状態であり、表面で活性な小胞と称される第2のカテゴリーのそれらは一般的に室温でゲル状態である。小胞の状態を認識するための手段は、示差熱分析 (DTA) によって、膜を構成する主な脂質の相（ラメラの流動体-ゲル）転移温度を測定することによる。

【0024】これら小胞の他の特徴は、皮膚中のより大きな又はより小さな深さに活性薬を搬送することのそれらの能力に関係がある。これは特にカプセル内包度 (degree of encapsulation) 度のための事例である。

【0025】グルコースは、この種の測定のために通常的に使用される標識薬である（特に Liposomes a practical approach by R.R.C. New, IRL Press (1990), P.125-136 を参照）。

【0026】カプセル内包度は、小胞中にカプセル内包されたグルコース溶液の量として表現され、その膜を構成している脂質の単位重量 (mg) に相対する  $\mu\text{l}$  として計測される。このカプセル内包度は、遊離グルコースとカプセル内包グルコースの分離の工程 ( $T_0$ ) の後、同じようにこの分離の24時間後 ( $T_{24}, \dots$ ) で直接測定される。

【0027】これら2つの連続した測定の間隔は、カプセル内包されたグルコースについては小胞の透過性を示し、それらの潜在的なカプセル内包性として参照して良い。

【0028】小胞の第1のカテゴリー（皮膚の深層内に活性薬を搬送すること）は、グルコースによって通常的にモデルとされる小さな水溶性分子のために高いカプセル内包潜在性を有し、このカプセル内包潜在性は少なくとも24時間は維持される。小胞の第2のカテゴリー（皮膚の表面層内に活性薬を搬送すること）は、カプセ

ル内包された状態において同じだけの時間グルコースが残存することはない。

【0029】第1のカテゴリー（活性薬の深部搬送）の小胞を構成する主要な脂質は、水素添加されたリン脂質（植物又は卵に由来）のような、線状でかつ炭素原子16から30の長さの範囲の飽和脂肪酸鎖、ジパルミトイルホスファチジルコリンのような飽和された合成のリン脂質と、分子当たり1、2または3つの脂肪酸鎖を含むポリオールアルキルエーテル或いはポリオールアルキルエステルの少なくとも1つから構成される。これらの脂質は単独でまたは混合物として使用される。

【0030】第2のカテゴリー（表面への活性薬の搬送）の小胞を構成する主な脂質は、イオン性脂質、殊に自然の植物または卵に基づいたリン脂質のようなもの、それは16から30の炭素原子を有する不飽和脂肪酸鎖を含む；非イオン性脂質、分子当たり1つまたはそれ以上の脂肪酸鎖で構成されたポリオールアルキルエーテルまたはポリオールアルキルエステルのようなもの、炭素原子16より少ない長さの少なくとも1つを含む、ロレアル社により出願されたフランス特許出願 FR 92-09603号に詳細が開示されている、ラウリルポリグリセリル-6-セテアリルグリコールエーテルのようなもの、よりなる群から個々に選択される。

【0031】周知の手段において、ステロール（フィトステロール、コレステロールまたはポリオキシエチレン化されたフィトステロール）；長鎖のアルコール、ジオールとトリオール（フィタントリオール）、長鎖のアミンとそれらの第四級アンモニウム誘導体；脂肪アルコールのリン酸エステルとそれらのアルカリ金属 (Na または K) 塩、リン酸ジセチル、リン酸ジセチルナトリウム、アルキル硫酸（セチル硫酸ナトリウム）、コレステロール硫酸またはコレステロールリン酸のアルカリ金属塩、ホスファチジン酸のナトリウム塩、及びアシルグルタミン酸のようなリポアミノ酸とそれらの塩類、より構成された群から少なくとも1つを付加的に選択し、小胞の脂質膜を構成する脂質層内に合併することが可能である。

【0032】言及して良い第1のカテゴリー（皮膚の深層内に活性薬を搬送すること）の小胞の実施例は、次の脂質 (CTFA 名) から得られた小胞である。

— A/コレステロール/カゼインリポアミノ酸、殊に、45/45/10の重量比において（ここでAは Chimec社によって Chimecane NL の名称で市販されているトリグリセリルセチルエーテルである）；

— B/コレステロール/リン酸ジセチル、殊に60/35/5の重量比において（ここでBは Chimec社によって Chimecane NT の商品名で市販されているトリグリセリルモノ-、ジ-及びトリセチルエーテルの混合物である）；

— スパン40 (ICI社製、ソルビタンパルミテ-

ト) /コレステロール/アシルグルタミン酸ナトリウム (味の素社によって HS11の商品名で市販)、殊に47.5/47.5/5の重量比において;

- PEG8ステアレート/コレステロール/アシルグルタミン酸ナトリウム、殊に47.5/47.5/5の重量比において (ここでPEG8ステアレートはUniche社によってPEG 400 ステアレートの商品名で市販され、エチレンオキシドの8単位を含むポリエチレングリコールである);

- PEG8ステアレート/コレステロール/フィタン 10 トリオール/アシルグルタミン酸ナトリウム、殊に47.5/20/27.5/5の重量比において;

- 水素添加レシチン/エチレンオキシド5単位を含むポリオキシエチレン化フィトステロール、殊に60/40の重量比;

- エチレンオキシド20単位を含むポリオキシエチレン化メチルグルコースジステアレート/コレステロール/アシルグルタミン酸ナトリウム、殊に45/45/10重量比において (そのジステアレートは例えば、Amerchol社によってGlucam E 20 distearateの商品名で販売 20 されている);

- A/コレステロール/リン酸ジセチル、好ましくは47.5/47.5/5の重量比;

- ジグリセリルジステアレート (例えば Nihon 社によって Emalex DS G2の商品名で販売されている) /コレステロール/アシルグルタミン酸ナトリウム、45/45/10の重量比において;

- ショ糖モノー及びジステアレート (例えば Grillo 社によって Grillo ten PSE141 Gの商品名で販売されてい 30 る) /コレステロール/アシルグルタミン酸ナトリウ

ム、殊に45/45/10の重量比において、;

- テトラグリセリルトリスステアレート (例えば Nikko I社によって Tetraglyn3Sの商品名で販売されている) /コレステロール/アシルグルタミン酸ナトリウム、殊に45/45/10重量比において;

【0033】言及して良い第2のカテゴリー (皮膚の表面層内に活性薬を搬送すること) の小胞の実施例は、次の脂質から得られた小胞である。

- ヒマワリレシチン;

- Nacipide 11 (大豆レシチン/エタノール/水を20/16/64の重量比、Nattermann社により市販されている);

- C (大豆レシチン/コレステロール/プロピレングリコールを60/20/20の重量比、Nattermann社によってNAT 50 PGの商品名で市販されている);

- D/リン酸ジミリスチル、殊に95/5の重量比において (ここでDはChimex社によってChime xane NSの名称で市販されているラウリルポリグリセリル-6-セテアリルグリコールエーテルである)。

【0034】以下の表1は、上述の脂質の使用により得られた小胞の幾つかについて、角質層中及び表皮/真皮中のASLによる拡散係数D、同様にグルコースのカプセル内包度と膜を構成する主要な脂質の相転移温度を示す。拡散係数は、組成物の全量に対する相対重量によって0.35%の濃度のカプセル内包されたASLにより測定した。

【0035】

【表1】



参照 番号	脂質組成	重量比% (mg)	拡散係数 D(10 <sup>-10</sup> cm <sup>2</sup> s <sup>-1</sup> )		グルコースの カプセル内包度 (μl/mg)		相転移 温度 (°C)
	第1のカテゴリー=深部 下層		角質層中 表皮/真皮中		T <sub>0</sub>	T <sub>1/2</sub>	
1	A/コレステロール/カゼイン リゾアミノ酸	45/45/10 (67.5/67.5/15)	4.2	5	7.5	6.8	5.0
2	B/コレステロール/リン酸 ジセチル	60/35/5 (90/52.5/7.5)	5.6	2	11.1	11.1	5.4
3	スパン 40/コレステロール/ アシルグルタミン酸 ナトリウム	47.5/47.5/5 (71.25/71.25/7.5)	4.2	2	13.8	13.8	5.0
4	PEG 8 ステアレート/ コレステロール/ アシルグルタミン酸 ナトリウム	47.5/47.5/5 (71.25/71.25/7.5)	4.2	2	14.4	14.4	5.5
5	PEG 8 ステアレート/ コレステロール/ フィタントリオール/ アシルグルタミン酸 ナトリウム	47.5/20/27.5/5 (71.25/30/41.25/7.5)	8.3	2.5	4.1	3.0	5.6
6	水素添加レシチン/ ポリオキシエチレン化 フィトステロール	60/40 (90/60)	8	2	6.0	4.8	8.0
第2のカテゴリー=表面							
7	ヒマワリ レシチン	100(160)	0.3	0.2	1.6	0	<0
8	Na lipide II (大豆レシチン/エタノール/水)	20/16/64 (30/24/96)	0.4	0.2	0.4	0	<0
9	C (大豆レシチン/ステロール/ プロピレン グリコール)	60/20/20 (90/30/30)	0.26	0.1	1.8	0	<0
10	D/リン酸ジミリスチル	95/5 (142.5/7.5)	0.8	0.2	2.0	0	14

【0036】拡散係数Dの測定は、ASL、常磁性プローブを用いる2つの方法、1次元と周期的な電子常磁性共鳴(EPR)についての一方と、EPR動態イメージングについての他方、を結合させることによって実行した。これら2つの方法は、V. Gabrijelcic らによる"Ev  
aluation of liposomes as drug carriers into the skin by one-dimensional EPR imaging", international J  
ournal of Pharmaceutics, 62 (1990) p.75-79, Elsevier, 及び V. Gabrijelcic らによる"Liposome entrapped  
molecules penetration into the skin measured by nitroxide reduction kinetic imaging", Periodicum Bio  
logorum vol.93, No.2, P.245-246, (1991)の記事において各々開示されている。

【0037】カプセル内包度の測定は、上記引用された R.R.C New の文献中に開示されているようにして実行され、また相転移温度の測定は先に記載されたように実行される。

【0038】効果的には、幾つかの活性薬が小胞の各々のカテゴリーにおいて同時に使用され、これらの活性薬は、皮膚に対してその表面と同一の機能および/または伝達性、同一の効果を有し、表面で活性な薬と深部下降作用をもつ薬とはこれによって補足的である。

【0039】本発明において使用して良い深部下降作用をもつ活性薬と表面で活性な薬は、美容または皮膚科学の分野において通常的に使用されるものである。

【0040】深部下降作用をもつ活性薬は、保湿剤、抗フリーラジカル薬、角質溶解薬、プロチド、脂肪酸誘導体、酵素、抗エラスターゼ薬と抗コラゲナーゼ薬から選

択されたものである。

【0041】言及して良い保湿剤の実例は、乳酸ナトリウム、ポリオール特にグリセリン、マンニトールおよびアミノ酸である。

【0042】言及して良い抗フリーラジカル薬に包含された薬は、リン酸誘導体、エチレンジアミン四酢酸とナトリウム塩のようなその塩類、グアノシン、スーパーオキシドジスムターゼ、トコフェロール(ビタミンE)とその誘導体(アセテート)、エトキシキン、ラクトフェリン、ラクトベルオキシダーゼとニトロキシド誘導体である。

【0043】言及して良い深部下降作用をもつ角質溶解薬は、グリコール酸、乳酸、クエン酸、マンデル酸とそれらの混合物のような果実から得られたアルファヒドロキシ酸; 5-n-オクタノイルサリチル酸または5-n-ドデカノイルサリチル酸のようなサリチル酸誘導体; レチノール(ビタミンA)とその誘導体である。

【0044】言及して良いプロチドは、ペプチド誘導体と蛋白質(小麦由来または大豆由来)とそれらの加水分解物である。言及して良い脂肪酸誘導体は、タコ(蛸)由来の必須脂肪酸リン脂質を含んだ、ポリ不飽和リン脂質である。

【0045】言及して良い抗エラスターゼ薬は、Parelastylの表示のもとに、Laboratoires Seribiologiques, Nancy により市販されるもののような、豆類種子からのペプチドである。言及して良い抗コラゲナーゼ薬は、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)とシステインのようなメタロプロテイン阻害剤である。

【0046】深部下降をもつ活性薬として使用して良い酵素は、特に、DNA修復酵素である。

【0047】表面で作用する活性薬は、角質溶解薬、緊張薬、保湿剤、表面再構築薬および抗フリーラジカル薬から選択される。

【0048】言及して良い表面で活性な角質溶解薬は、乳酸のようなアルファヒドロキシ酸、サリチル酸と5-n-オクタノイルサリチル酸である。

【0049】言及して良い緊張薬は、Silab社によってTensineの表示のもとに市販されるもののような蛋白加水分解物（例えば大豆蛋白質）である。

【0050】言及して良い表面再構築薬は、Coletica社によってNeptiqene IIの表示のもとに販売されるもののような大豆またはコラーゲンからの蛋白質抽出物である。

【0051】表面で活性な保湿剤としては、上述した深部下降作用を持つそれらと同じ活性薬を使用することが可能である。

【0052】言及して良い抗フリーラジカル薬は、トコフェロール（ビタミンE）とそれの誘導体（アセテート）、スーパーオキシド、エトキシキン、グアノシン、ラクトペルオキシド、Silab社によって detoxilineの表示のもとに市販される麦芽の水性抽出物のような抗フリーラジカル活性を有する植物抽出物である。

【0053】表面で活性な薬と深部下降作用をもつ薬は、組成物の全重量の0.02%から10%存在させて良い。加えて、小胞の2つのカテゴリーは、微量要素、糖などのような別の美容作用薬を含んで良い。

【0054】本発明による組成物は、水溶性ゲル、エマルジョン、ローション、軟膏、血清のような局部適用のために通常的に使用される全ての調剤上の形態、より特別にはフランス特許FR-A-2,485,921とFR-A-2,490,504中に開示されたような小胞分散された油滴(oil droplets)に供される。

【0055】周知のように、小胞に添加される、植物油、鉱油、ケイ素含有油脂または水性の相中に分散される合成油脂と、ゲル化剤のような水性のアジュバント、酸化防止剤、保存剤、不透明化剤、必須油脂のような脂溶性アジュバントと香料、色素と充填剤は、上記のフランス特許中に開示されているように、本発明の組成物中に供しても良い。例えば、ポリエチレンビーズは洗浄作用（スクラブ）付与のために加えて良い。その分散された油脂は組成物の全重量に対する重量で2%から40%を存在させて良く、そのアジュバントは重量で全体の0.1%から10%を存在させて良い。

【0056】本発明はまた、老化と戦うことを意図する、上述した組成物を含有してなる、老化の処置用軟膏と、皮膚にこの組成物を適用することよりなる美容方法とに関する。

【0057】本発明の他の特徴と有効性は、実例として

与えられた詳細な説明によってより明瞭に表されるであろうが本発明は以下の記載内容に限定されるものではない。

【0058】

【実施例】

A) ASLを含んだ脂質小胞の製造

小胞の壁の構成脂質は秤量し、10mlのメタノール中に溶かした。そのアルコール溶液は次いで擦面接合部をもつ50ml容丸底フラスコ内に移し、続いて内容物が30℃の温度で温度制御されるようなロータリーエバポレーターに配置した。そのエバポレーションは、フラスコの内壁面に脂質が乾燥したフィルム状に析出するまで続けた。

【0059】次いでフラスコ内にASLの0.01モル水溶液3mlを加え、続いて、表1中の参照番号7から10の小胞のために室温（20℃）で、または表1中の参照番号1から6の小胞のために50℃のいずれかの条件で10分間程度手で振り混ぜた。その媒質は次いで室温で2時間平静に放置し、次いでその分散物を透析袋に配し、500mlの蒸留水と接触させた。透析は一夜実行した。翌日、その水を交換し、透析をさらに4時間継続した。

【0060】次に、太さ0.3mmの綿糸を小胞分散物に浸漬し、次いで、食肉供給用として屠殺場にて新鮮に回収していたブタの耳から切り取った皮膚の一部に接触させて配した。

【0061】採取したその耳のサンプルは水ですすぎ、厚さ1mm、幅5mm、長さ10mmの切片に切断し、維持細胞中に配した。その皮膚中のASLの拡散の測定は、その皮膚サンプルの採取後24時間に行った。

【0062】B) 美容組成物の製造

1- 第1のカテゴリー（深部下降拡散）の小胞の製造  
小胞（深部下降作用を持つ）は選択した各種の膜構成物（表1を参照）の共融合のための通常の方法によって調製した。すなわち、最も低い融点T<sub>m</sub>を有する膜構成物は溶融される。それに添加される活性薬を含む他方の膜構成物および混合物は、温和な攪拌によってホモジナイズし、上述した溶融温度T<sub>m</sub>に維持している間に、最終的に部分的に水和させた。

【0063】深部下降処置のための少なくとも1つの第1の活性薬の水溶液を、先のように得られた糊状物に加えた。その混合物は、溶融温度T<sub>m</sub>に維持している間に、完全に水和されるように1時間半程度、タービンで攪拌した。深部下降処置のための1つまたはそれ以上の他の活性薬は、反応媒質を加え、その媒質の温度を室温（20℃）まで低下させてホモジナイズを実行した。

【0064】2- 第2のカテゴリー（表面での拡散）の小胞の製造

表面処置のための第2の活性薬（1つまたは幾つか）の水溶液を、室温（20℃）で簡単に攪拌しつつ、表面で

15

活性な小胞（表1を参照）の膜を形成する構成物の選択された混合物中に導入した。表面で活性な第2の活性薬をカプセル内包した表面で活性な小胞がかくて得られた。

【0065】3-“二重リボソーム”組成物の製造  
組成物の脂肪相（油脂）を、深部下降作用をもつ小胞を含んだ媒質に加え、攪拌しつつそれを分散（室温で）させた。得られた反応媒質は次いで、表面で活性な小胞を含めて混合した。保存剤、もし必要であれば塩基（トリエタノールアミンまたは水酸化ナトリウム）により中性\*10

- 製剤A：深部下降作用をもつリボソーム：

PEG8ステアレート／コレステロール／アシルグルタミン酸ナトリウム	
を47.5／47.5／5の重量比	11.26g
酢酸トコフェロール	1.00g
グリセリン	5.63g
大豆蛋白加水分解物（活性薬）	0.37g
エチレンジアミン四酢酸の2ナトリウム塩 （隔離薬(sequestering agent)）	0.19g
脱塩水 適量	100g

【0068】

20

- 製剤B：表面で作用するリボソーム：

Nattermann社により市販の Natipide II	33.33g
グリセリン（活性薬）	33.33g
天然の海産のコラーゲン（活性薬）	8.33g
脱塩水 適量	100g

【0069】

- 二重リボソーム組成物：

製剤A	26.65g
製剤B	9.00g
植物油脂	16.40g
揮発性シリコーン油	4.00g
レチニルパルミテート	0.6g
香料	0.4g
クエン酸	0.02g
保存剤	1.18g
カルボキシビニル重合体（ゲル化剤）	0.50g
水酸化ナトリウム	0.15g
脱塩水 適量	100g

【0070】実施例2：抗フリーラジカル二重リボソーム ※ームクリーム

- 製剤A：深部下降作用をもつリボソーム：

PEG8ステアレート／コレステロール／アシルグルタミン酸ナトリウム	
を47.5／47.5／5の重量比	10.33g
アルファトコフェロール	1.00g
グリセリン	13.77g
グアニシン	0.30g
エチレンジアミン四酢酸の2ナトリウム塩 （活性薬）	0.17g
脱塩水 適量	100g

【0071】

- 製剤B：表面で活性なリボソーム：

16

\*化を行って良いゲル化剤のようなアジュバント、および香料などが付属的に添加される。

【0066】得られた生産物は、選択した活性薬（表面で作用しかつ深部下降作用をもつ）の種類に応じて美容および／または皮膚科学の分野において使用して良い、軟らかく滑らかな白色クリーム状である。

【0067】本発明に従う美容用組成物の明確な実施例を以下に示す。

実施例1：抗しわ用二重リボソームクリーム

17	18
Nattermann社により市販の Natipide II	35. 29 g
Silab社によりDetoxilineの表示のもとで市販の 麦芽の水性抽出物（活性薬）	5. 88 g
グリセリン	35. 30 g
脱塩水 適量	100 g
【0072】	
- 二重リボソーム組成物：	
製剤A	29. 05 g
製剤B	8. 50 g
植物油脂	20. 50 g
揮発性シリコーン油	3. 50 g
香料	0. 40 g
クエン酸	0. 02 g
保存剤	1. 18 g
カルボキシビニル重合体（ゲル化剤）	0. 50 g
水酸化ナトリウム	0. 15 g
脱塩水 適量	100 g
【0073】実施例3：抗老化二重リボソームクリーム	
- 製剤A：深部下降作用をもつリボソーム：	
PEG8ステアレート／コレステロール／アシルグルタミン酸ナトリウム を47. 5／47. 5／5の重量比	11. 52 g
グリセリン	5. 76 g
エチレンジアミン四酢酸の2ナトリウム塩 （隔離薬）	0. 19 g
果実からのアルファヒドロキシ酸の混合物（乳酸／ グリコール酸／クエン酸：35／15／8） （活性薬）	1. 92 g
脱塩水 適量	100 g
【0074】	
- 製剤B：表面で活性なりボソーム：	
Nattermann社により市販の Natipide II	35. 29 g
乳酸（活性薬）	5. 88 g
脱塩水 適量	100 g
【0075】	
- 二重リボソーム組成物：	
製剤A	26. 05 g
製剤B	8. 50 g
植物油脂	17. 00 g
揮発性シリコーン油	4. 00 g
香料	0. 40 g
保存剤	1. 18 g
カルボキシビニル重合体（ゲル化剤）	0. 50 g
水酸化ナトリウム	0. 15 g
脱塩水 適量	100 g
【0076】実施例4：抗老化二重リボソームクリーム	
- 製剤A：深部下降作用をもつリボソーム：	
PEG8ステアレート／コレステロール／アシルグルタミン酸ナトリウム を47. 5／47. 5／5の重量比	11. 26 g
酢酸トコフェロール	0. 37 g
5-n-オクタノイルサリチル酸（活性薬）	0. 37 g

(10)

特許2595480

19

20

グリセリン  
エチレンジアミン四酢酸の2ナトリウム塩  
脱塩水 適量

5.63 g  
0.19 g  
100 g

【0077】

- 製剤B: 表面で活性なリボソーム:

Nattermann社により市販の Natipide II

36.58 g

サリチル酸 (活性薬)

5.88 g

グリセリン

36.60 g

脱塩水 適量

100 g

【0078】

10

- 二重リボソーム組成物:

製剤A

26.65 g

製剤B

8.20 g

植物油脂

17.50 g

揮発性シリコーン油

4.00 g

香料

0.40 g

クエン酸

0.02 g

保存剤

1.70 g

カルボキシビニル重合体 (ゲル化剤)

0.50 g

水酸化ナトリウム

0.15 g

脱塩水 適量

100 g

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 61 K 7/00

A 61 K 7/00

K

W

31/575

31/575

45/00

45/00

47/24

47/24

E

(72)発明者

フランソワーズ・ガヌビアン・カバンヌ

フランス・92320・シャティヨン・アベ

ニュー・ドゥ・ラ・ディビジョン・ルク

レール・42